



REC'D 27 MAR 2000

WIPO

PCT

FR00/00561

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

09/937320

COPIE OFFICIELLE

**PRIORITY
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 JAN. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPIC)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI DATE DE REMISE DES PIÈCES 24-03-1999 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL 99 03675 DÉPARTEMENT DE DÉPÔT 75 DATE DE DÉPÔT 24 MARS 1999		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL B. TEZIER HERMAN - D.P.I. 6, rue Bertrand Sincholle 92585 CLICHY CEDEX
--	--	---

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle <input checked="" type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> demande divisionnaire <input type="checkbox"/> certificat d'utilité <input type="checkbox"/> transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/> demande initiale <input type="checkbox"/> brevet d'invention <input type="checkbox"/> certificat d'utilité n°		n° du pouvoir permanent 4412 références du correspondant 0A99094/BT téléphone 01.47.56.86.81 date
Établissement du rapport de recherche <input type="checkbox"/> différé <input checked="" type="checkbox"/> immédiat Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non		


Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Utilisation de la vitamine C ou analogues pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE	code APE-NAF Forme juridique SA
Nationalité (s) Française Adresse (s) complète (s) 3-7, avenue Sainte-Anne BP 224 92600 ASNIERES CEDEX	

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> oui <input checked="" type="checkbox"/> non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée	En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre <input type="checkbox"/>
5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES <input type="checkbox"/> requise pour la 1ère fois <input type="checkbox"/> requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission	

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE			
pays d'origine	numéro	date de dépôt	nature de la demande
7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n° date n° date			

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire) B. T. E. B. TEZIER HERMAN	SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION 	SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI
---	--	---



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITE

DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Petersbourg

75800 Paris Cédex 08

Tél. : 01 53 04 53 04 - Télécopie : 01 42 93 59 30

OA99094/BT

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

9903675

TITRE DE L'INVENTION :

Utilisation de la vitamine C ou analogues pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

LA ROCHE POSAY LABORATOIRE PHARMACEUTIQUE
3-7, avenue Sainte-Anne
BP 224
92602 ASNIBRES CEDEX

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

ROUGIER André
13, Chemin de l'Isle
95550 BESSANCOURT

RICHARD Alain
68, Avenue Géo André
44600 SAINT-NAZAIRE

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

B. TEZIER HERMAN
21/06/99

L'invention se rapporte à un procédé pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues.

- 5 Elle a également trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues. Elle a en outre trait à un procédé pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues.

La peau humaine est constituée de deux compartiments à savoir un compartiment superficiel, l'épiderme, et un compartiment profond, le derme.

- 15 L'épiderme humain naturel est composé principalement de trois types de cellules qui sont les kératinocytes, très majoritaires, les mélanocytes et les cellules de Langerhans. Chacun de ces types cellulaires contribue par ses fonctions propres au rôle essentiel joué dans l'organisme par la peau, notamment le rôle de protection de l'organisme des agressions extérieures (climat, rayons ultraviolets, tabac, ...), appelé "fonction barrière". Un mauvais 20 renouvellement de ces cellules et plus particulièrement des kératinocytes, qui s'observe notamment avec l'âge, entraîne une mauvaise protection de la peau, la peau présente alors un aspect sec et/ou terne.

- 25 Le derme fournit à l'épiderme un support solide. C'est également son élément nourricier. Il est principalement constitué de fibroblastes et d'une matrice extracellulaire composée elle-même principalement de collagène, d'élastine et d'une substance, dite substance fondamentale, composants synthétisés par le fibroblaste. On y trouve aussi des leucocytes, des 30 mastocytes ou encore des macrophages tissulaires. Il est également traversée par des vaisseaux sanguins et des fibres nerveuses.

- Les fibres de vimentine se trouvent de manière importante dans le derme, puisqu'elles correspondent au filament intermédiaire des fibroblastes. Ces 35 fibres de vimentine sont également présentes dans les mélanocytes et dans les cellules de Langerhans de l'épiderme, elles peuvent être également présentes dans les kératinocytes lorsque celles-ci sont dans un état hyperproliférant.

Les kératines sont les filaments intermédiaires des cellules épithéliales, telles que les kératinocytes dans la peau. Ainsi, il existe dans l'épiderme quatre types de kératines, dont la kératine 10, appelée K10, spécifique de l'état de différenciation des kératinocytes.

Avec l'âge, la qualité de la peau diminue, notamment on observe un amincissement du derme. Il est également admis que des facteurs extrinsèques comme les rayons ultraviolets, le tabac ou certains traitements (Glucocorticoïdes, vitamine D et dérivés par exemple) ont également un effet négatif sur la peau.

On comprend alors l'importance du renouvellement cellulaire et de la qualité de ce renouvellement, tant au niveau de l'épiderme qu'au niveau du derme, pour ainsi lutter contre les agressions extrinsèques qui endommagent la peau, notamment en diminuant sa fonction barrière, et contre les signes du vieillissement cutané qu'il soit chronobiologique ou photo-induit.

Un des buts de la présente invention est donc d'augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau pour ainsi lutter contre les agressions extrinsèques, qu'elles soient physiques ou chimiques, qui endommagent la peau, notamment en diminuant sa fonction barrière, et contre le vieillissement cutané qu'il soit chronobiologique ou photo-induit.

Or, la demanderesse a maintenant découvert que l'acide ascorbique appliqué topiquement sur la peau augmente le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau en appliquant sur la peau une composition comprenant une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'au moins un de ses analogues.

L'acide ascorbique (ou vitamine C) est connu pour stimuler la synthèse de collagène, en empêchant, en tant que co-facteur, l'auto-inactivation des enzymes lysine- et proline- hydroxylases et en augmentant la synthèse des ARNm de procollagènes. L'acide ascorbique (ou vitamine C) est également connu pour stimuler la synthèse de l'élastine de la peau. On peut citer à cet égard les brevets US 5801192, US 4983382 et EP 0717983. On peut également citer un article intitulé "Pola to incorporate vitamin C in new cosmetics line for skin care" du Japan Economic Journal du 5 juin 1984

(page 15). Ainsi, il a été décrit que l'acide ascorbique utilisé dans des compositions cosmétiques permet de traiter notamment les rides (Fragrance Journal, Vol.8, N°6(45) (1980) pp38-43, "Cosmetic and vitamin -action and safety to dermatology").

5

L'invention a donc pour objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la

10

L'invention a pour second objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.

15

L'invention a pour troisième objet l'utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la kératine 10 cutanée.

20

En effet, la demanderesse a découvert que l'acide ascorbique appliqué topiquement sur la peau permet d'augmenter la synthèse d'ARNm de la vimentine et ainsi d'augmenter le taux de synthèse de vimentine. Elle a également découvert que l'acide ascorbique appliqué topiquement sur la

25

Ces protéines, filaments intermédiaires de cellules de la peau, sont donc représentatives de l'état proliférant et/ou différenciant des cellules de la peau, plus particulièrement des cellules du derme et de l'épiderme. Plus particulièrement, la vimentine, qui est le filament intermédiaire des fibroblastes, est représentative de l'état proliférant et/ou différenciant des fibroblastes et la kératine 10 est représentative de l'état proliférant et/ou différenciant des kératinocytes.

30

35

Ainsi, par application topique d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou de ses analogues, le renouvellement des cellules de la peau est plus rapide,

l'aspect de la peau est amélioré, la peau est plus éclatante, moins terne, plus ferme, plus tonique, plus élastique, les rides sont atténuées ou leurs apparitions sont retardées, les signes cutanés du vieillissement sont diminués.

5

Avantageusement, le rapport de la synthèse des ARNm de la vimentine sur celle de la kératine 10 due à l'application topique de l'acide ascorbique est comparable à celui sans application topique de l'acide ascorbique. Ceci indique que l'état de la peau, après application topique de l'acide ascorbique, est maintenue dans un état normal (sans par exemple une hyper-prolifération ou différenciation d'un compartiment dermique ou épidermique par rapport à l'autre).

Les analogues de l'acide ascorbique sont, plus particulièrement, ses sels, tels que notamment l'ascorbate de sodium, l'ascorbylphosphate de magnésium ou de sodium, ses esters, tels que notamment ses esters acétique, propionique ou palmitique, ou ses sucres, tels que notamment l'acide ascorbique glycosilé.

L'acide ascorbique est généralement sous forme L, car il est habituellement extrait de produits naturels.

La quantité efficace d'acide ascorbique ou de ses analogues utilisable selon l'invention est bien entendu celle qui est nécessaire pour obtenir les effets attendus selon l'invention. Pour donner un ordre de grandeur, cette quantité représente préférentiellement de 0,001% à 20% du poids total de la composition, préférentiellement de 0,1% à 15% du poids total de la composition et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.

30

En outre, la composition de l'invention est utilisée pendant un temps suffisant pour obtenir les effets attendus selon l'invention. Pour donner un ordre de grandeur, cette durée peut être au minimum de 15 jours, mais peut être aussi de plus de 4 semaines, voire de plus de 8 semaines.

35

La composition de l'invention destinée à une application topique contient un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau y

compris le cuir chevelu, les muqueuses et/ou les yeux et peut constituer notamment une composition cosmétique ou dermatologique.

5 Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques
normalement utilisées dans les domaines cosmétique et dermatologique, et
elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement
gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une
émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase
10 aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou
H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type ionique et/ou non ionique.
Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

La composition de l'invention peut constituer par exemple une lotion, un gel,
une crème ou un lait, et par exemple une lotion ou un lait de démaquillage
15 ou de nettoyage, un shampoing ou un gel douche.

L'exemple suivant illustre l'invention sans la limiter aucunement. Dans les
compositions les proportions indiquées sont des pourcentages en poids,
sauf mention contraire.

20

Exemple :

1. Méthode

25 On a appliqué sur le bas du cou de 10 femmes entre 55 et 60 ans pendant 3
mois, une fois par jour, d'un côté une émulsion eau dans huile (Véhicule ou
Placébo) et d'un autre côté la même émulsion eau dans huile, mais
comprenant également 5 % de vitamine C (= Composition ou Actif).

Composition :

30	Acide L-ascorbique	5,00	%
	Hydroxyde de sodium	1,83	%
	Acide citrique, 1 H ₂ O	1,24	%
	Disodium EDTA	0,05	%
	Huile d'amandes d'abricot	3,00	%
35	Huile de silicone	4	%
	Cyclopentasiloxane et diméthicone copolyol	20	%
	Diméthicone et diméthiconol	3	%

Glycerin	23	%
Propylene glycol	4	%
Charges	7	%
Conservateurs	0,30	%
5 Eau	qsp	100,00 %

On procède ensuite à des biopsies de ces surfaces traitées.

10 2. Extraction et purification des ARN totaux.

Les biopsies sont broyées sous azote liquide dans un Mikrodismembrator S (Braun). La poudre obtenue est récoltée dans la capsule de "téflon" par 2 ml de solution de lyse (isothiocyanate de guanidine 5M, mercaptoéthanol, 15 0,1M, laurylsucosyl de Na 0,017M, citrate Na 0,025M, pH7, antifoam 3 µl/ml). La suspension est transférée dans un tube mis sous agitation à température ambiante durant 15 minutes. Le lysat est déposé à la surface d'un coussin de 1,4 ml de chlorure de Césium 5,7M, EDTA 0, 1M, pH 7 dans un tube de polyallomer de 3,8 ml pour le rotor SW60 (Ultracentrifugeuse 20 Beckman L70M). Une ultracentrifugation à 35.000 RPM est réalisée durant 18 heures à 20°C. Le culot est rincé à l'éthanol absolu, centrifugé à 13.000 RPM, 4°C, 10 minutes et mis en solution dans 100 µl d'eau distillée.

25 3. Quantification de la concentration en ARN total et en ARNm spécifiques.

La quantité d'ARN récolté à partir des biopsies est estimée par la densité optique de la solution à 260 nm puis mesurée en amplifiant par RT-PCR l'ARN ribosomal 28S. La mesure des ARNm spécifiques est réalisée par RT-PCR quantitative sur des aliquots de la même dilution d'ARN total, 30 conservées à -80°C jusqu'à leur utilisation.

Mesure de l'ARNm de la kératine 10 (K10) et de la vimentine

Les amorces oligonucléotidiques spécifiques des gènes étudiés 35 comportent 24 bases, ont un % de A - T proche de 50 % et sont choisies sur deux exons différents afin d'éviter l'amplification d'éventuelles traces d'ADN présentes dans les échantillons. Les conditions optimales d'amplification (température et nombre de cycles) ont été déterminées

pour chacun des gènes étudiés en tenant compte de leur niveau d'expression dans la peau. La RT-PCR est réalisée à l'aide du kit Gene Amp rTth de Perkin Elmer ou du kit Titam de Boehringer.

5 Chaque réaction de RT-PCR est réalisée en présence d'un nombre connu de copies d'un ARN synthétique créé en laboratoire contenant les séquences des amorces oligonucléotidiques spécifiques des ARNm d'intérêt et dont le produit d'amplification a une taille moléculaire permettant de le discriminer de l'ARNm endogène. Ce multistandard
10 permet de contrôler et de calculer le rendement de la transcription réverse et de la réaction d'amplification

Les produits d'amplification sont analysés par électrophorèse en gel de polyacrylamide suivie d'une coloration au CyberGreen. L'intensité des
15 signaux fluorescents est mesurée à l'aide d'un Fluoro S Multimager. Les résultats sont corrigés pour le rendement de la RT-PCR et exprimés en unités arbitraires par unité d'ARN 28 S ribosomal

20 4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du t-Test de Student unilatéral sur les rapports des valeurs Actif (Vitamine C)/Placebo (= A/P).

$$t(n-1) = \frac{(M A/P - 1) \sqrt{n}}{M \text{ écarts - types}}$$

25

Pour un degré de liberté $n-1 = 9$, le rapport A/P est significativement supérieur à 1 avec une probabilité supérieure à 95 % pour une valeur de $t > 1,83$ et une probabilité supérieure à 99 % pour une valeur de $t > 2,82$.

30 5. Résultats

Mesure de l'ARN total obtenu à partir des biopsies

35 La quantité totale d'ARN purifié à partir des biopsies est évaluée dans un premier temps par mesure de la densité optique à 260 nm et leur qualité estimée par la mesure du rapport des DO 260/290 nm.

Des quantités largement suffisantes d'ARN ont été obtenues à partir de chacune des biopsies (entre 2,1 et 6,3 µg) avec un degré de pureté (rapport de D.O. 260/280) satisfaisant.

5

La concentration en ARN total est amenée par dilution à une valeur calculée de 4 nanogrammes par µl. Ce procédé permet de réaliser les réactions de transcription reverse et d'amplification sur des quantités similaires d'ARN total pour tous les échantillons. La quantité d'ARN total présente dans la solution diluée est déterminée de façon quantitative par mesure de l'ARN ribosomal 28S, réalisée en triplicate.

10

Cette même solution d'ARN sera utilisée pour toutes les mesures des ARNs spécifiques dont les résultats sont exprimés par unité d'ARN 28S.

15

Mesure du taux à l'équilibre des ARNm de la vimentine et de la kératine 10

Les résultats exprimés en unités arbitraires par unité d'ARN 28S sont détaillés dans les tableaux 1 et 2.

20

Tableau 1: ARNm de la vimentine

sujet	Actif	Placébo	A/P
a	96,7	51,4	1,88
b	70,9	55,0	1,29
c	67,5	77,7	0,87
d	200,3	131,1	1,53
e	123,0	91,1	1,35
f	106,0	102,5	1,03
g	98,5	92,5	1,06
h	81,4	98,6	0,83
i	112,9	128,6	0,88
j	81,7	66,1	1,24
Moyenne	103,9	89,5	1,20*
Ecart-type	38,4	27,6	0,33

Test de Student unilatéral : *t =2,02, P< 0,05

25

Sept sujets sur 10 présentent un taux à l'équilibre de l'ARNm de la vimentine accru par l'acide ascorbique.

30

Tableau 2 : ARNm de la kératine 10 (K10)

sujet	Actif	Placébo	A/P
a	13,4	8,5	1,58
b	10,3	3,9	2,64
c	12,8	13,8	0,93
d	44,2	48,9	0,90
e	25,5	21,8	1,17
f	40,0	23,8	1,68
g	27,4	14,6	1,88
h	21,6	18,4	1,17
i	35,2	28,7	1,23
j	19,5	13,4	1,46
Moyenne	25,0	19,6	1,46**
Ecart-type	11,8	12,6	0,52

Test de Student unilatéral : **t = 2,95, p < 0,01

5

Huit sujets sur dix présentent un taux à l'équilibre de l'ARNm de la kératine 10 accru avec l'acide ascorbique.

10 Le rapport vimentine/kératine 10 est détaillé dans le tableau 3.

Tableau 3: Rapport vimentine / kératine 10 (VIM / K10)

sujet	VIM / K10	
	Actif	Placébo
a	7,22	6,05
b	6,88	[14,10]
c	5,27	5,63
d	4,53	2,68
e	4,82	4,18
f	2,65	4,31
g	3,59	6,34
h	3,77	5,36
i	3,21	4,48
j	4,19	4,93
Moyenne	4,61	4,88

15

Ces résultats indiquent que les biopsies contiennent une proportion d'ARNm de la kératine 10 et de la vimentine, comparable du côté traité par l'acide ascorbique et le placebo. Les résultats indiquent également que les biopsies ont été réalisées de manière uniforme chez les différents individus. L'échantillon b-

20 placebo est en dehors de la norme.

Lorsque les mesures de la vimentine sont rapportées aux mesures équivalentes faites pour l'ARNm procollagènes I ou III, la valeur moyenne de ces rapports calculée sur la série des échantillons traités et des échantillons placebo est très proche indiquant une modulation coordonnée de l'expression des procollagènes et de la vimentine. En outre, si on considère que la vimentine est représentative du compartiment dermique, puisqu'elle est le filament intermédiaire des fibroblastes, alors l'augmentation de l'expression des procollagènes I et III s'accompagne d'un accroissement parallèle de l'expression de la vimentine et suggère que l'acide ascorbique induit soit un accroissement du nombre de cellules conjonctives du derme soit l'activation de leur phénotype biosynthétique.

REVENDEICATIONS

1. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour augmenter le taux de différenciation et/ou de prolifération des cellules de la peau.
2. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la vimentine cutanée.
3. Utilisation d'une quantité efficace d'acide ascorbique ou d'un de ses analogues dans une composition ou dans la préparation d'une composition destinée à être appliquée sur la peau pour stimuler la synthèse de la kératine cutanée.
4. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée par le fait que les analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi ses sels, ses esters, et ses sucres.
5. Utilisation selon la revendications précédente, caractérisée en ce que les analogues de l'acide ascorbique sont choisis parmi l'ascorbate de sodium, l'ascorbylphosphate de magnésium, de sodium, ses esters acétique, propionique, palmitique et l'acide ascorbique glycosilé.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que la quantité d'acide ascorbique ou de ses analogues représente de 0,001% à 20%, préférentiellement de 0,1% à 15%, et avantageusement de 3% à 10% du poids total de la composition.

THIS PAGE BLANK (USPTO)